Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. W. Dölle

Das Verhalten einiger hämatologischer Parameter beim Kaninchen unter dem Einfluß der Hyperimmunisierung mit jodierten Albuminen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Alexander Hafen
aus Wehingen

1978

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. W. Dölle

Das Verhalten einiger hämatologischer Parameter beim Kaninchen unter dem Einfluß der Hyperimmunisierung mit jodierten Albuminen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Alexander Hafen
aus Wehingen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

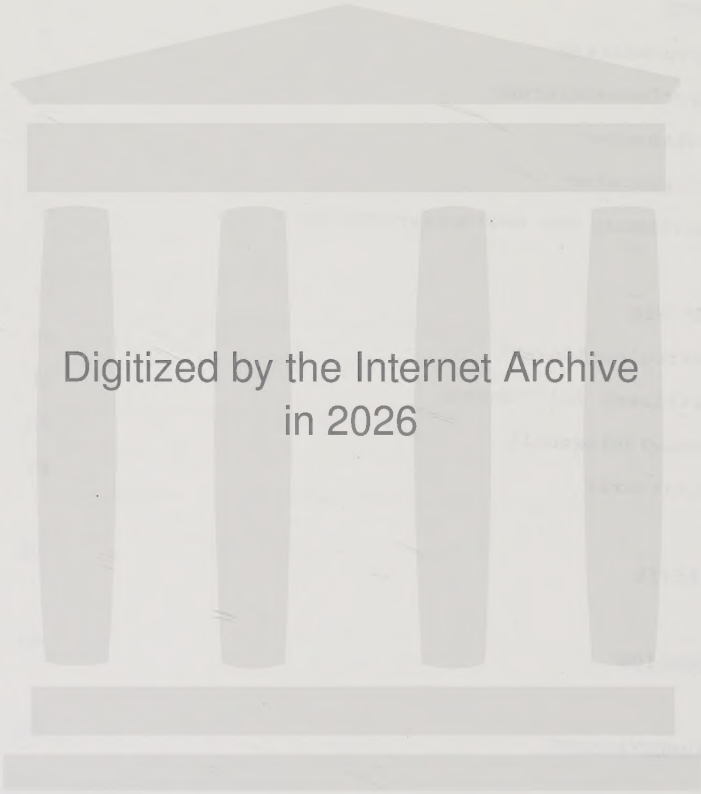
Berichterstatter: Professor Dr. E. Kallee

(Professor Dr. W. Dölle)

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODIK	7
A. Versuchstiere	7
B. Hyperimmunisierung	7
C. Blutabnahme	8
D. Meßapparatur	9
E. Bestimmung der Retikulozytenzahl	10
ERGEBNISSE	11
1. Retikulozytenzahl	14
2. Mittleres Zellvolumen	18
3. Hämoglobingehalt	20
4. Hämatokrit	22
STATISTIK	38
DISKUSSION	40
ZUSAMMENFASSUNG	48
LITERATURVERZEICHNIS	49


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0008

EINLEITUNG

Das Prinzip einer immunologischen Reaktion besteht im Kontakt zwischen Antigen (dem vom Körper als fremd erkannten Stoff) und Antikörper (als spezifische Immunantwort), wobei infolge der eingegangenen Verbindung der körperfremde Stoff seiner freien Löslichkeit beraubt und als makromolekularer Komplex dem Abbau zugeführt wird.

An der Elimination solcher Verbindungen sind in bedeutendem Maße auch korpuskuläre Blutbestandteile beteiligt, wie aus den Arbeiten von SORKIN (50), WEIGLE (53), GRAMLICH (25) und GRAMLICH und MÜLLER (26) hervorgeht. Nach SORKIN (50) und WEIGLE (53) können Leukozyten und Thrombozyten im Plasma gelöste Antigen-Antikörper-Komplexe adsorbieren oder phagozytieren, wobei sie Schädigungen erfahren. GRAMLICH untersuchte in seiner Arbeit die Rolle der Erythrozyten bei der Eliminierung von Antigen-Antikörper-Komplexen und bestätigte die Vorstellung, daß die Erythrozyten eine Reinigungsfunktion im strömenden Blut ausüben. Diese Eigenschaft resultiert aus ihrer Adsorptionsfähigkeit aufgrund des multivalenten Bindungsvermögens der Zellmembran. Sowohl das in den Versuchen an Kaninchen verwendete heterologe Humanalbumin als auch das homologe γ -Globulin als Antikörper werden in Form eines Immunkomplexes stärker an die Erythrozytenoberfläche gebunden als die entsprechenden frei gelösten Proteine. Das weitere Schicksal des Erythrozyten wird durch eine derartige Bindung entscheidend bestimmt, indem er durch

Änderung seiner Membranbeschaffenheit beschleunigt aufgelöst wird (DOURMASHKIN (16), GEHRMANN (24), SHULMANN (48, 49)).

Die Erythrozytenmembran besteht zu 95 % aus Lipiden, weitere Bestandteile sind Eiweiß und Kohlenhydrate. Die Membran regelt die Beziehungen zwischen innerem und äußerem Zellmilieu, wobei die Hauptfunktion die Aufrechterhaltung der Semipermeabilität ist, die den Energienachschub (Glukosediffusion) und den Kationentransport (K^+, Na^+) gewährleistet. Durch den Kationentransport wird das Eindringen von Na-Ionen in die Zelle kompensiert, da andernfalls mit Anstieg der zellulären Na-Konzentration das Einströmen von Wasser begünstigt würde, so daß der Erythrozyt nach Erreichen des kritischen Volumens platzen würde (GRAMLICH (25)). Diese Eigenschaften der Erythrozytenmembran sind entscheidende Voraussetzungen für die Entstehung hämolytischer Anämien auf immunologischer Basis.

Der Mechanismus der Membranschädigung beruht auf einer Defektbildung in der Lipidstruktur und führt damit zu einem Zusammenbruch der Semipermeabilität. Es kommt zu einer freien Ionendiffusion und zum Wassereintritt in die Zelle, um den hohen kolloidosmotischen Druck des Hämoglobins auszugleichen, mit der Folge der osmotischen Sprengung des Erythrozyten (HUMPHREY und WHITE (31), GEHRMANN (24), DOURMASHKIN (16)).

Es gibt mehrere Möglichkeiten der Reaktion von artfremden,

höhermolekularen Stoffen mit der Erythrozytenoberfläche, deren Resultat jedoch immer durch die gleiche, eben geschilderte Erythrozytenalteration dargestellt wird. Einmal kann der Erythrozyt selbst antigene Eigenschaften, die in der Membran lokalisiert sind, in einem sensibilisierten Serum besitzen und mit sogenannten Heterohämolysinen unter Komplementverbrauch eine Bindung eingehen, die zur Lyse führt. Ferner kommt es nach Inkubation von Fremdproteinen in die Blutbahn zu Antikörperbildung und in der Folge zu Fremdprotein-Antikörper-Komplexen. Diese Reaktionsprodukte werden an die Erythrozytenoberfläche adsorbiert. Die Bildung dieser Antikörper kommt nicht nur durch das Vorhandensein heterologer Proteine zustande. Auch ein Hapten, das durch chemische Kopplung an Körpereiweiß zum Vollantigen wird, kann dieselben immunologischen Reaktionen auslösen (GEHRMANN (24), GRAMLICH (25)).

Nach SHULMANN (48) kann die Antigen-Antikörper Reaktion in zwei Richtungen verlaufen:

a) Einmal besteht die Möglichkeit der direkten Adsorption des Antigens an die Erythrozytenoberfläche, erst dann erfolgt die Reaktion mit dem Antikörper.

b) Das Antigen (Hapten) verbindet sich zuerst mit einem makromolekularen Plasmaeiweißkörper zum Vollantigen, reagiert mit induziertem Antikörper und wird danach an Blutzellen adsorbiert. GEHRMANN (24) hält diese Reaktionsmöglichkeit aufgrund vieler klinischer und experimenteller Befunde für wahrscheinlicher.

Diese Reaktionen am Erythrozyten führen zu seiner Zerstörung. Die Folge ist eine mehr oder weniger stark ausgeprägte hämolytische Anämie. Der Schweregrad einer solchen Anämie ist im wesentlichen abhängig vom Ausmaß des hämolytischen Prozesses, also von der Erythrozytenüberlebensdauer. Zusätzlich wird er beeinflußt von der Kompensationsrate des erythropoetischen Knochenmarks. Die erythroblastische Produktionsrate des Knochenmarks kann durch Hyperplasie um etwa das 8-fache gesteigert werden (GEHRMANN (24)).

Die erythroblastische Hyperplasie des Knochenmarks bei hämolytischen Anämien hat ihre Auswirkung auf das periphere Blutbild in Form einer Retikulozytose bei weiterbestehender Anämie, d.h. die Retikulozytenvermehrung ist das Hauptsymptom einer hämolytischen Anämie (GANZONI (22), GEHRMANN (24), SANCHEZ (45)). Die Zahl der Retikulozyten beim Menschen bewegt sich je nach Art und Schweregrad der Hämolyse sowie in Abhängigkeit von der Knochenmarksfunktion zwischen 2 und 100 %. GEHRMANN (24) erhielt bei Patienten mit pathogenetisch identischen Anämien und gleich stark verkürzter Erythrozytenüberlebenszeit sehr unterschiedliche Retikulozytenwerte. Dennoch ist die Retikulozytenzahl nicht nur vom Ausmaß der erythroblastischen Hyperplasie abhängig, sondern zusätzlich von der unterschiedlichen Reifungszeit der Retikulozyten im Blut, die normalerweise etwa 1-3 Tage beträgt.

Mit der Retikulozytenvermehrung steht auch das Phänomen der partiellen Makrozytose in engem Zusammenhang, da die Reti-

kulozyten infolge ihres großen Wassergehaltes ein größeres Volumen als reife Erythrozyten besitzen. WEICKER (54) hat in seinen experimentellen Untersuchungen ein um das Dreifache größeres Volumen der Retikulozyten gegenüber den Erythrozyten gefunden. Die Bestimmung der Retikulozytenzahl und des mittleren Zellvolumens (MCV) müßte also einen genauen Hinweis auf das Ausmaß einer bestehenden Anämie liefern. Die Makrozytose kommt jedoch nicht in jedem Falle bei der Bestimmung des MCV zum Ausdruck, da diese zum Beispiel durch eine gleichzeitige Mikrosphärozytose teilweise kompensiert werden kann.

Da die Retikulozyten eine bestimmte Reifungszeit im Knochenmark besitzen, die von der Blutstammzelle bis zum Retikulozyten (sog. Markreifung) etwa 3-5 Tage beträgt (WEICKER (54)), tritt erst ab dem 3.-5. Tag nach Beginn der Erythrozytenzerstörung ein meßbarer Retikulozytenanstieg ein. Die dadurch verursachte Makrozytose kann bei starker Anämie zusätzlich beeinflußt werden durch makrozytäre Formen, die durch Überspringen von Reifeteilungen überstürzt aus dem Knochenmark ausgeschwemmt werden (AMBS (1), GANZONI (22), GEHRMANN (24)).

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob und welche Veränderungen am Erythrozyten, gemessen an einigen hämatologischen Parametern bei Kaninchen, durch Hyperimmunisierung mit homologen und heterologen Jodalbuminen festzustellen sind. Dabei war vor allem die Verifizierung einer

eventuell auftretenden hämolytischen Anämie von Interesse.

Dazu wurden folgende Größen ermittelt und mit einer Kontrolltiergruppe verglichen: Die Retikulozytenzahl, die mit Hilfe eines Coulter Counter bestimmten Werte des Hämoglobins, des Hämatokrits und des MCV.

METHODIK

A. Versuchstiere

Für die Versuche wurden Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 4500 g verwendet.

B. Hyperimmunisierung

Die Kaninchen wurden nach folgendem Schema mit jodierten Proteinen hyperimmunisiert (RIEGER (42)):

1. Tag:	0,0875	ml	i.v.	
	0,0875	ml	s.c.	7 mg
3. Tag:	0,125	ml	i.v.	
	0,125	ml	i.m.	10 mg
5. Tag:	0,25	ml	i.v.	10 mg
7. Tag:	0,35	ml	i.v.	14 mg
9. Tag:	0,525	ml	i.v.	21 mg
11. Tag:	0,6	ml	i.v.	24 mg
13. Tag:	0,65	ml	i.v.	26 mg
15. Tag:	0,7	ml	i.v.	28 mg
17. Tag:	0,775	ml	i.v.	31 mg
19. Tag:	0,875	ml	i.v.	35 mg
21. Tag:	0,95	ml	i.v.	38 mg
23. Tag:	1,05	ml	i.v.	42 mg

Als Antigen wurde 10 %ig jodiertes Human- und Kaninchen-

albumin verwendet. Um die intravenösen Injektionen und die Blutabnahme zu erleichtern, wurden die Kaninchenohren manuell so gut wie möglich enthaart. Vor der Injektion und Blutabnahme wurde die Haut an der beabsichtigten Einstichstelle mit einem Oberflächenanaesthetikum (Xylocain-Spray^{R}) anaesthesiert. Die intravenösen Injektionen wurden mit Kanülen des Kalibers 17 x 42 durchgeführt.

C. Blutabnahme

Die Blutabnahme aus der Ohrarterie des Kaninchens erfolgte mit 5 ml Spritzen und Kanülen des Kalibers 2. Das entnommene Blut wurde sofort in EDTA-Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) gefüllt und durch Drehen mit dem an die Wand aufgedampften EDTA in Verbindung gebracht. Das äthylendiamintetraessigsaure Natrium (EDTA) ist ein Chelatbildner und verhindert durch die Bindung des Serumcalciums die Blutgerinnung. Die ersten EEV-Kurven wurden unmittelbar vor Beginn der Hyperimmunisierung erstellt. Vom 7. Tag (Versuchsgruppe I) und 9. Tag (Versuchsgruppe II) an bis Ende der Hyperimmunisierung wurde in zweitägigen Abständen, jeweils vor der Antigeninjektion, Blut entnommen. Nach Abschluß der Hyperimmunisierung erfolgten nach dreitägiger Pause (Versuchsgruppe I) und fünftägiger Pause (Versuchsgruppe II) noch 5 (Versuchsgruppe I) und 4 (Versuchsgruppe II) weitere Blutentnahmen in zweitägigen Abständen.

D. Meßapparatur

Als Meßwertgeber für den Hämoglobingehalt, den Hämatokritwert und das MCV diente ein Coulter-Counter Modell S der Firma Coulter Electronics, Krefeld, der 7 Blutwerte analysiert und ausdruckt. Dabei mißt das Gerät den Hb-Gehalt, die Erythrozyten- und Leukozytenzahl und das MCV direkt, Hämatokrit, Hb_E und MCHC werden aus den vorhergehenden 4 Werten berechnet.

Blutverdünnung: Aus der mit EDTA vorbehandelten Blutprobe wird mit einer Pipette 44,7 µl Blut entnommen und mit 10 ml Isoton^R verdünnt. Die so verdünnte Blutmenge wird vom Gerät durch den Kapillarblutansauger angesaugt, wobei nach etwa 40 Sekunden der Analysiervorgang beendet ist,und die ermittelten Blutgrößen ausgedruckt werden. Der Coulter-Counter arbeitet nach folgendem Prinzip:

Mit Hilfe eines Quecksilbersiphons (Manometer) wird eine bestimmte Zellsuspension in einer Elektrolytlösung angesogen und durchfließt eine Kapillare mit einer lichten Weite von 100 µm. Zwischen einer Elektrode im Innern der Kapillare und einer zweiten Elektrode in der äußeren Elektrolytlösung entsteht eine Spannung. Wenn eine Zelle die Öffnung passiert, verdrängt sie den Elektrolyten und verändert dadurch den Widerstand zwischen den zwei Elektroden. Es entsteht ein Stromstoß, dessen Größe dem Volumen der Zelle proportional ist. Die Stromstöße werden verstärkt und erscheinen auf dem Bildschirm als senkrechter Ausschlag. Die mitt-

lere Zeligröße wird durch die relative Höhe der Ausschläge angezeigt. Die Impulse werden außerdem an eine Schwellenwertschaltung weitergeleitet, mit der ein bestimmter Schwellenwert gewählt werden kann. Nur Impulse, die diesen Wert übersteigen, werden gezählt.

E. Bestimmung der Retikulozytenzahl

Bei Vitalfärbung mit Methylenblau oder Brilliantkresylblau zeigen die Retikulozyten eine Netzstruktur wechselnder Ausdehnung, die Substantia granulo-filamentosa. In den vorliegenden Untersuchungen diente eine Brillantkresylblaufärbung zur Bestimmung der Retikulozytenzahl. Auf einem trockenen Objektträger wurde eine 10 %ige alkoholische Lösung von Brillantkresylblau gleichmäßig ausgestrichen und an der Luft getrocknet. Danach wurde ein Tröpfchen Blut auf dem so vorbereiteten Objektträger mit einem geschliffenen Deckgläschen ausgestrichen. Nach Färbung des Ausstriches in einer feuchten Kammer wurde das Präparat an der Luft getrocknet und unter dem Mikroskop bei Ölimmersion betrachtet. Zur Zählung der Retikulozyten wurde eine Okularblende benutzt, um das Blickfeld des Mikroskops zu begrenzen. Es wurde nun die Anzahl Retikulozyten pro 1000 Erythrozyten gezählt und in $^{o}/_{oo}$ angegeben.

ERGEBNISSE

27 Kaninchen wurden in 2 Versuchsgruppen zu je 11 Versuchstieren und 5 Kontrolltieren aufgeteilt. 11 Kaninchen wurden mit 10 %igem jodiertem Kaninchenalbumin (= Versuchsgruppe I = K.A.-Tiere), 11 weitere Kaninchen mit 10 %igem jodierten Humanalbumin (= Versuchsgruppe II = H.A.-Tiere) hyperimmunisiert. Die Injektionen wurden immer, wie die Blutabnahme, zur gleichen Tageszeit vorgenommen.

Während des Versuches starben 2 Tiere an einem anaphylaktischen Schock (13. Tag: H.A.-Tier Nr. 10, 23. Tag: H.A.-Tier Nr. 11). Das Versuchstier Nr. 7 aus der Gruppe I und das Kontrolltier Nr. 1 erkrankten während des Versuches und wurden deshalb bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Bei Kontrolltier Nr. 1 bestand von Anfang an eine Anämie, die sich während des Versuchsverlaufes verstärkte und sich in stetig abfallenden Hämoglobin- und Hämatokritwerten ausdrückte, obwohl keine Antigenzufuhr erfolgte. Versuchstier Nr. 7 aus der Gruppe I zeigte ebenfalls zu Beginn starke Zeichen einer Anämie (deutlich verminderte Hämoglobin- und Hämatokritwerte) mit zunehmender Tendenz. Das Mittlere Zellvolumen ging zusehends zurück und im Vergleich zu den anderen Tieren war der Färbekoeffizient erheblich geringer. Diese Symptome sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit für eine hypochrome, mikrozytäre Anämie.

Der graphische Vergleich der ermittelten 4 hämatologischen

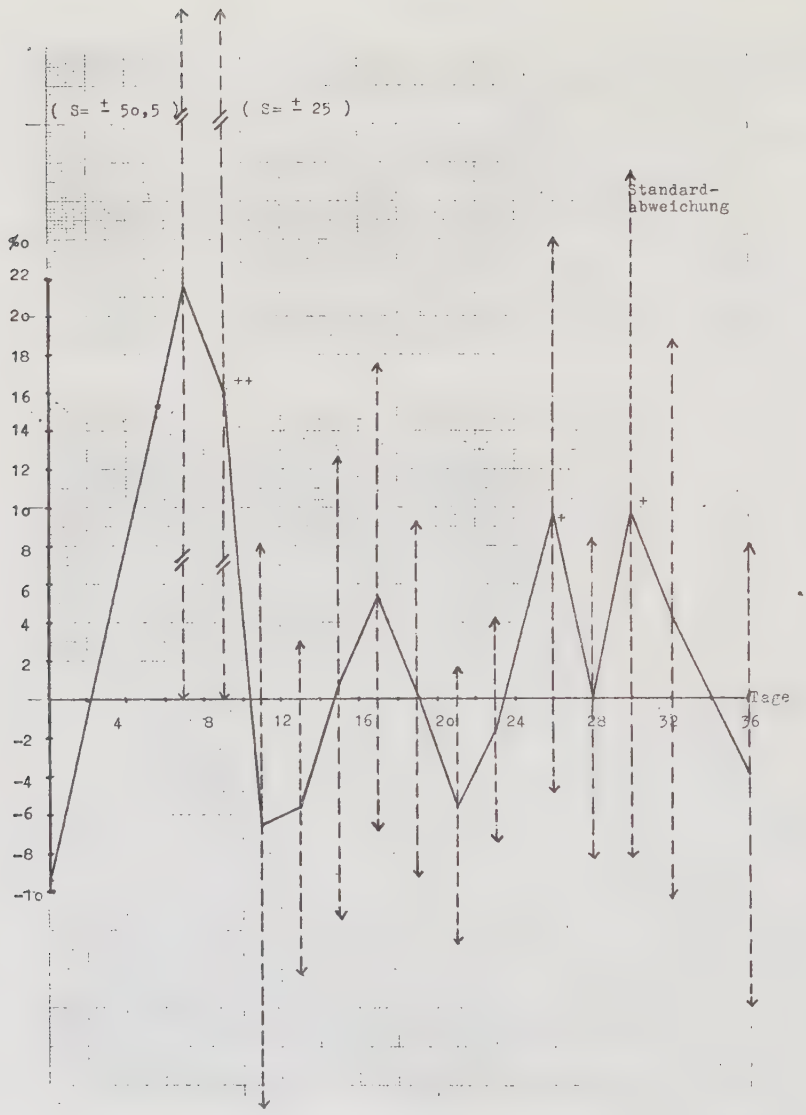

(S= ± 50,5)
(S= ± 25)
Standard-
abweichung
‰
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
-2
-4
-6
-8
-10
4
8
12
16
20
24
28
32
36
Tage
++
+
+

Abbildung 1

Abb. 1: Differenzkurve der mittleren Retikulozytenwerte der Versuchsgruppe I: Die elf Kaninchen dieser Gruppe wurden gegen steigende Mengen hochgradig jodierten Kaninchenalbumins sensibilisiert.
Abszisse: Tage nach Beginn der Hyperimmunisierung
Ordinate: Absolute Differenz gegenüber den Kontrolltieren
Die mit + markierten Werte sind schwach signifikant, die mit ++ gekennzeichneten Werte signifikant.

Parameter wurde folgendermaßen durchgeführt: Nach Subtraktion der Mittelwerte der Kontrollgruppen von den entsprechenden Mittelwerten der Versuchsgruppen wurden die Mittelwertsdifferenzen in einer Differenzkurve graphisch dargestellt. Damit läßt sich die Änderung der Versuchstierwerte gegenüber den Kontrolltierwerten am anschaulichsten darstellen.

1. Retikulozytenzahl

a) Versuchsgruppe I

Die Retikulozytenwerte der Versuchstiere lagen zu Versuchsbeginn unter denen der Kontrolltiere. Am 7. Tag nach Beginn der Hyperimmunisierung erreichten sie ihren höchsten Gipfelpunkt, fielen danach steil ab, um am 11. Tag das Minimum zu erreichen. Bis zum 17. Tag erfolgte ein Anstieg auf +6, danach ein erneuter Abfall auf etwa -6 zum 21. Tag. Der 26. und der 30. Versuchstag ergaben noch einmal zwei deutliche positive Spitzenwerte von etwa +10. Bis zum 36. Tag erfolgte von hier an ein stetiger Abfall in den negativen Bereich. Die mittlere maximale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert betrug etwa +31 am 7. Versuchstag.

b) Versuchsgruppe II

Vom Versuchsbeginn bis zum 9. Tag war ein sprunghafter Anstieg von +6 auf +23 zu verzeichnen. Von diesem Gipfelpunkt kommt es zu einem steilen Abfall in einen leicht negativen

Bereich am 13. Tag. In dieser Versuchsreihe war dies der einzige Tag, an dem die Retikulozytenwerte der Versuchstiere geringer als die der Kontrollen waren, an den übrigen Versuchstagen lagen sie deutlich darüber. Vom 13. Tag an erfolgte ein erneuter Anstieg auf einen Gipfelpunkt von +16 zum 19. Tag, die Werte fielen dann am 21. Tag auf +6 ab und bewegten sich ab diesem Zeitpunkt bis zum Versuchsende etwa zwischen +5 und +8. Die mittlere maximale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert betrug etwa +17 am 9. Versuchstag.

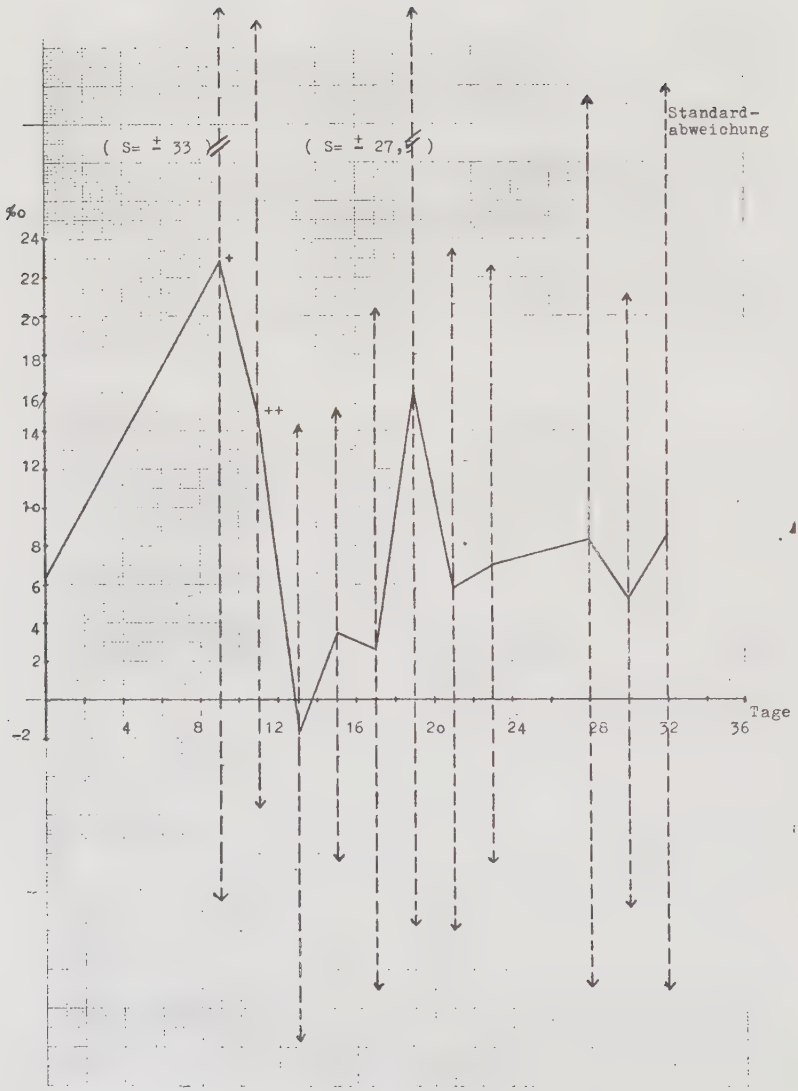

(S= ± 33)
(S= ± 27,5)
Standard-
abweichung
‰
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
-2
4
8
12
16
20
24
28
32
36
Tage

Abbildung 2

Abb. 2: Differenzkurve der mittleren Retikulozytenwerte der Versuchsgruppe II: Die elf Kaninchen dieser Gruppe wurden gegen steigende Mengen hochgradig jodierten Humanalbumins sensibilisiert.
Abszisse: Tage nach Beginn der Hyperimmunisierung
Ordinate: Absolute Differenz gegenüber den Kontrolltieren
Die mit + markierten Werte sind schwach signifikant, die mit ++ gekennzeichneten Werte signifikant.

2. Mittleres Zellvolumen (MCV)

a) Versuchsgruppe I

Von Versuchsbeginn an bis zum 7. Versuchstag sanken die Werte von +3,1 auf +1,2. Nach einer geringfügigen Steigerung fielen sie kontinuierlich bis zum 15. Tag auf 0 ab. An den

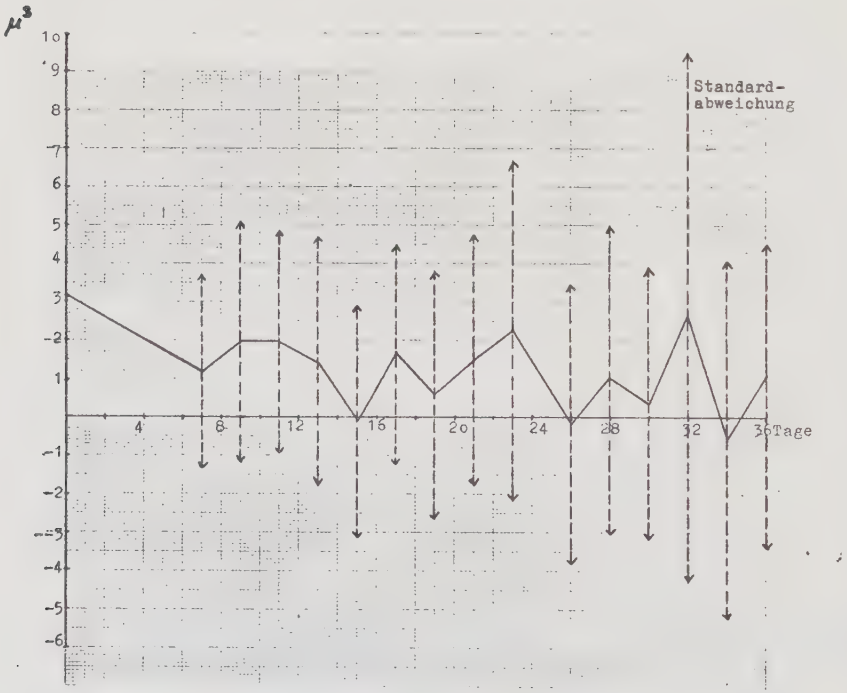


Abb. 3: Differenzkurve des MCV der Versuchsgruppe I (Sensibilisierung gegen Kaninchen-Jodalbumin)
Abszisse: Tage nach Beginn der Hyperimmunisierung
Ordinate: Absolute Differenz gegenüber den Kontrolltieren.
Die Werte sind statistisch nicht signifikant

Folgetagen war eine ständige Schwankung zu registrieren, wobei am 26. und am 34. Tag die Werte leicht unter die Nullgrenze fielen (bis maximal -0,6 am 34. Tag). Neben einer ersten merklichen Steigerung zum 23. Tag (+2,3) ergab sich ein weiterer Gipfelpunkt am 32. Tag mit einem Wert von +2,7.

b) Versuchsgruppe II

Im Vergleich zu Versuchsgruppe I fällt am Schaubild dieser Gruppe auf, daß sich die Werte fast beständig mit nur leich-

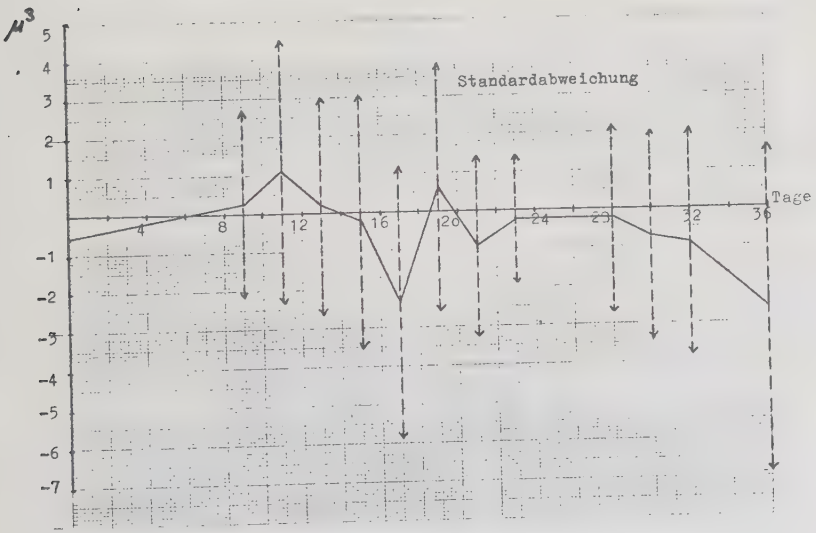


Abb. 4: Differenzkurve des MCV der Versuchsgruppe II (Sensibilisierung gegen Human-Jodalbumin)
Abszisse: Tage nach Beginn der Hyperimmunisierung
Ordinate: Absolute Differenz gegenüber den Kontrolltieren
Die Werte sind statistisch nicht signifikant.

den Schwankungen sowohl im positiven als auch im negativen Bereich um die Null-Lage bewegen. Ausnahmen bilden hier nur die Werte des 17. und 36. Tages, die sich mit -2,4 und -2,6 zwar deutlich von den anderen Werten abhoben, jedoch sich nicht signifikant von den Kontrolltieren unterschieden. Ab dem 23. Versuchstag erkennt man eine kontinuierliche Abnahme der Werte bis zum 36. Tag, an dem sich auch die mittlere maximale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert von etwa -2 ergab.

Zu beiden Versuchsgruppen ist anzumerken, daß die statistischen Untersuchungen keine Signifikanzen aufwiesen.

3. Hämoglobingehalt

a) Versuchsgruppe I

Nachdem der Differenzwert zu Versuchsbeginn gegenüber dem Kontrollwert leicht positiv ausgefallen war, bewegten sich ab dem 7. Versuchstag alle folgenden Werte im negativen Bereich. An dem Kurvenverlauf ist auffallend, daß sich am 13. und 26. Tag negative Spitzenwerte zeigten (-1,0 und -1,9), die auch bei der statistischen Berechnung zu einer Signifikanz führten.

Abgesehen von leichten Schwankungen erfährt die Kurve einen steten Abfall bis zum 26. Tag, um sich bis zum 36. Tag der Ausgangslage langsam anzunähern. Die mittlere maximale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert betrug -2,3 am 26.

Versuchstag.

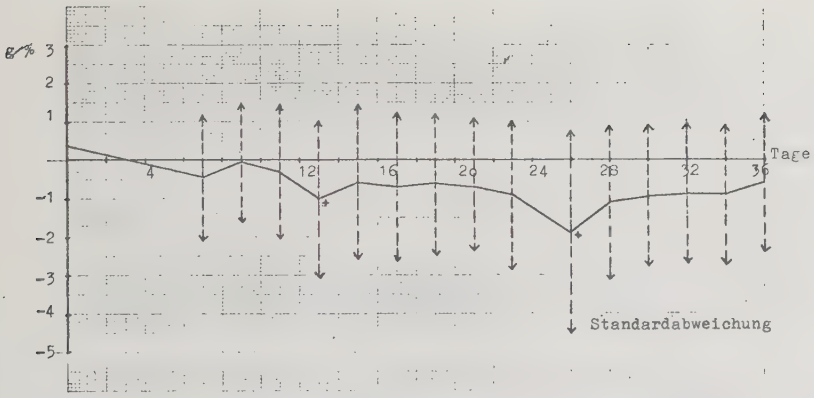


Abb. 5: Differenzkurve der mittleren Hämoglobinwerte der Versuchsgruppe I (Sensibilisierung gegen Kaninchen-Jodalbumin)
Abszisse: Tage nach Beginn der Hyperimmunisierung
Ordinate: Absolute Differenz gegenüber den Kontrolltieren
Die mit + gekennzeichneten Werte sind schwach signifikant.

b) Versuchsgruppe II

Im Gegensatz zur Differenzkurve der Versuchsgruppe I bewegen sich die Differenzwerte dieser Gruppe von Anfang an im negativen Bereich. Vom Ausgangswert -0,7 steigt die Kurve zum 11. Tag auf -0,2 an. Nach konstantem Abfall erreicht sie am 17. Tag ihren Tiefpunkt (-1,5) und bewegt sich bis zum 28. Tag leicht oberhalb dieses Wertes. Ab dem Anstieg zum 32. Tag auf den Wert -0,4 schließt sich ein fast geradliniger weiterer Verlauf der Kurve an. Am 17. Versuchstag war die mittlere maximale Veränderung im Vergleich zum Aus-

gangswert zu verzeichnen.

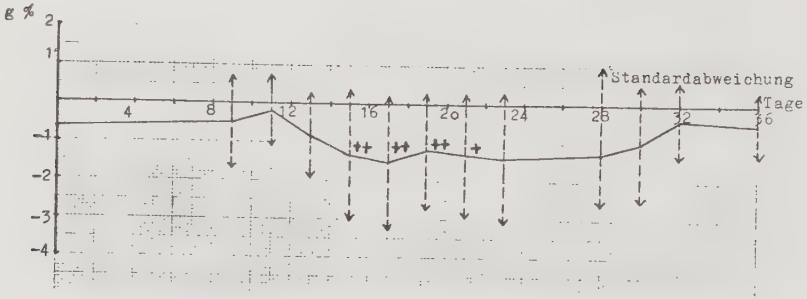


Abb. 6: Differenzkurve der mittleren Hämoglobinwerte der Versuchsgruppe II (Sensibilisierung gegen Human-Jodalbumin)
Abszisse: Tage nach Beginn der Hyperimmunisierung
Ordinate: Absolute Differenz gegenüber den Kontrolltieren
Die mit + markierten Werte sind schwach signifikant, die mit ++ gekennzeichneten Werte signifikant.

4. Hämatokrit

a) Versuchsgruppe I

Die Differenzwerte der Versuchsgruppe I bewegen sich alle, mit Ausnahme des 9. Tages, an dem auch gleichzeitig der einzige positive Wert erreicht wird, unterhalb des Ausgangswertes von -1,1. Am 13. Tag ist ein erster Tiefpunkt der Kurve mit -3,2 erreicht. Die bis zum 23. Tag leicht ansteigende Kurve zeigt zum 26. Tag einen jähen Abfall auf -5,8, klettert sodann mit kleineren Abfällen am 30. und 34. Tag auf einen Endwert von -1,4 am 36. Tag. Die mittlere maximale

Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert betrug -4,7 am 26. Versuchstag.

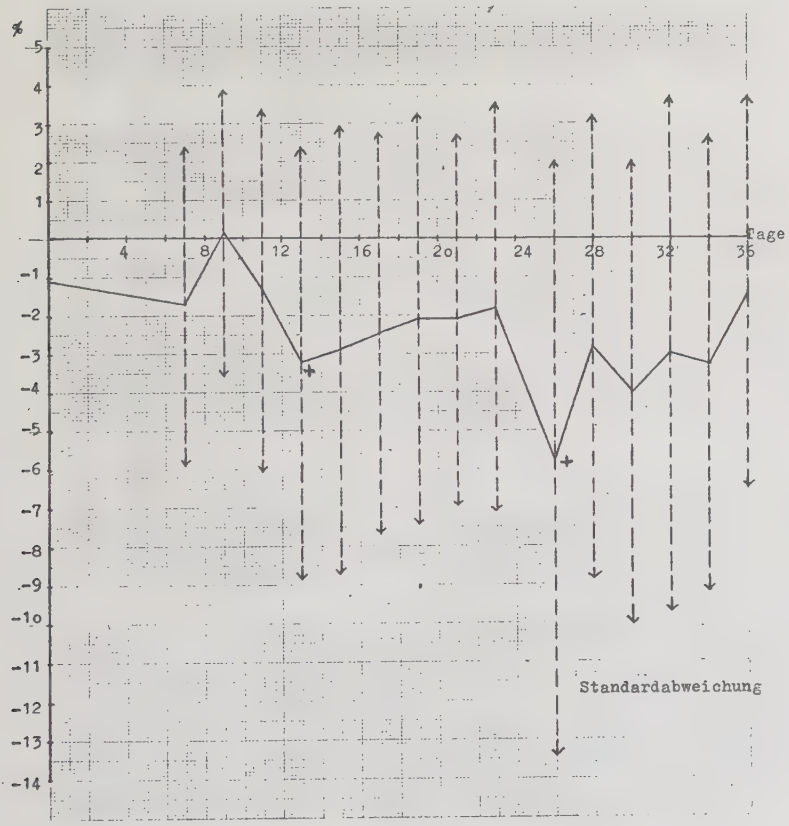


Abb. 7: Differenzkurve der mittleren Hämatokritwerte der Versuchsgruppe I (Sensibilisierung gegen Kaninchen-Jodalbumin)
Abszisse: Tage nach Beginn der Hyperimmunisierung
Ordinate: Absolute Differenz gegenüber den Kontrolltieren
Die mit + gekennzeichneten Werte sind schwach signifikant.

b) Versuchsgruppe II

Hier bewegt sich die gesamte Differenzkurve im negativen Bereich, ist aber starken Schwankungen unterworfen. Vom Ausgangswert -2,2 ist bis zum 11. Tag ein Anstieg zu verzeichnen, dem bis zum 17. Tag ein steiler Abstieg folgt. Hier liegt auch die mittlere maximale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert bei etwa -2,5. Nachdem die Kurve am 19. Tag den Wert von -3,2 erreicht hat, beschreibt sie einen

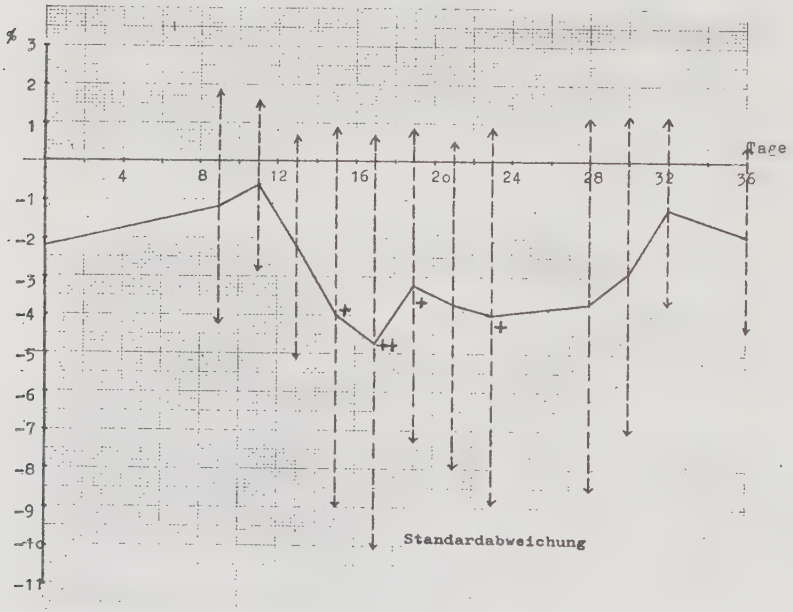


Abb. 8: Differenzkurve der mittleren Hämatokritwerte der Versuchsgruppe II (Sensibilisierung gegen Human-Jodalbumin)
Abszisse: Tage nach Beginn der Hyperimmunisierung
Ordinate: Absolute Differenz gegenüber den Kontrolltieren
Die mit + markierten Werte sind schwach signifikant, die mit ++ gekennzeichneten Werte signifikant.

konkaven Bogen bis zum 32. Tag, von wo sie wieder leicht abfällt und in etwa mit dem Ausgangswert übereinstimmt.

Tab. 1: Retikulozyten: Anzahl pro 1000 Erythrozyten (°/oo)
Werte der K.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	36
Tier Nr.															
1	18	47	36	43	30	46	50	42	25	26	50	38	60	51	[illegible]
2	20	15	30	18	25	43	30	40	27	32	35	32	38	35	28
3	18	40	38	35	32	37	32	31	26	28	56	43	56	47	29
4	22	63	50	39	21	30	28	29	23	30	35	26	50	38	47
5	20	60	50	48	34	53	50	24	34	30	54	36	50	46	33
6	19	39	22	17	16	28	32	28	22	32	45	45	53	35	30
7+)	74	145	65	60	37	50	50	50	27	46	53	47	71	72	56
8	48	125	46	49	25	55	54	32		40		21	23	25	22
9	17	46	16	34	27	45	38		23	33	52	35	61	46	57
10	18	52	36	40	21	40	32	44		31	55	39	56	42	39
11	18	30	17	16	15	16	30	24	18	30	30	28	45	42	37
Mittelwert:	21,8	51,7	34,1	33,9	24,6	39,3	37,6	32,66	24,75	31,2	45,77	34,3	49,2	40,7	35,2
Standard-abweichung:	9,31	29,32	12,70	12,61	6,40	11,96	9,87	7,56	4,65	3,70	9,97	7,60	11,51	7,63	10,30
Diff.gegenüber Kontrolltieren:	-9,45	21,45	16,10	-6,60	-5,65	0,80	5,35	0,16	-5,50	-1,55	9,72	0	9,70	4,45	-3,80
Standardabw. gegenüber Kontrollmittelwert:	18,71	50,50	25,00	14,99	8,57	11,94	12,16	9,21	7,10	5,68	14,30	8,26	17,68	14,14	11,78

+) Versuchstier Nr. 7 wurde für die Gesamtwertung nicht berücksichtigt, da es während des Versuches erkrankte.

Tab. 2: Retikulozyten: Anzahl pro 1000 Erythrozyten (°/oo)
Werte der H.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	9	11	13	15	17	19	21	23	28	30	32
Tier Nr.												
1	31	62	42	81	30	48	45	53	42	45	37	41
2	41	44	15	32	-	28	48	29	28	30	31	42
3	62	88	40	47	20	25	40	24	42	57	48	-
4	16	25	45	25	36	35	45	29	28	60	51	60
5	35	83	26	36	26	26	32	37	21	13	9	12
6	62	70	24	42	-	80	80	76	67	85	62	82
7	41	60	51	30	46	40	50	30	29	50	41	42
8	23	29	21	22	28	35	36	34	34	27	37	37
9	30	28	16	35	-	34	16	24	32	37	40	68
10	52	63	33	36	-	-	-	-	-	-	-	-
11	27	32	48	42	50	60	90	48	50	-	-	-
Mittelwert:	38,18	53,09	32,81	38,90	33,71	41,10	48,20	38,40	37,30	44,88	39,55	48,00
Standard-abweichung:	15,22	22,69	13,07	15,79	10,91	17,32	21,85	16,33	13,47	21,30	14,69	21,50
Diff. gegenüber Kontrolltieren:	6,43	22,84	14,81	-1,60	3,46	2,60	15,95	5,90	7,05	8,30	5,25	8,50
Standardabw. gegenüber Kontrollmittelwert:	16,65	32,99	20,31	15,88	11,54	17,54	27,57	17,48	15,38	23,08	15,73	23,34

Tab. 3: Mittleres Zellvolumen (μ^3), Werte der K.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	34	36
Tier Nr.																
1	64	61	62	63	63	67	63	62	65	63	62	63	63	66	67	64
2	64	61	61	62	63	62	65	64	62	62	62	63	61	67	63	64
3	68	64	65	65	67	66	65	66	67	68	64	70	64	67	65	65
4	65	61	61	62	61	62	61	60	63	61	59	62	60	61	61	61
5	76	66	65	67	69	68	66	66	67	70	65	66	66	76	70	72
6	60	59	58	60	62	60	63	59	60	65	58	60	64	68	61	62
7+)	60	63	58	58	57	58	57	56	56	54	52	54	53	54	53	54
8	65	65	65	64	64	64	66	62	62	61	59	60	58	59	59	64
9	63	64	65	64	63	62	63	66	64	63	61	64	62	61	62	67
10	64	62	62	62	65	63	63	63	63	62	61	63	62	65	62	66
11	65	64	63	63	62	63	62	63	64	65	60	64	61	69	62	63
Mittelwert:	65,4	62,7	62,7	63,2	63,9	63,7	63,7	63,1	63,7	64,0	61,1	63,5	62,1	65,9	63,2	64,8
Standard-abweichung:	4,22	2,21	2,35	1,93	2,46	2,54	1,70	2,46	2,21	3,01	2,23	2,91	2,28	4,88	3,25	3,08
Diff. gegenüber Kontrolltieren:	3,15	1,20	1,95	1,95	1,40	-0,05	1,70	0,60	1,45	2,25	-0,15	1,00	0,35	2,65	-0,55	1,05
Standardabw. gegenüber Kontroll-mittelwert:	5,14	2,46	3,09	2,86	3,23	3,01	2,82	3,17	3,22	4,38	3,61	3,98	3,53	6,08	4,62	4,37

+) Versuchstier Nr. 7 wurde für die Gesamtwertung nicht berücksichtigt, da es während des Versuches erkrankte.

Tab. 4: Mittleres Zellvolumen (μ^3), Werte der H.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	9	11	13	15	17	19	21	23	28	30	32	36
Tier Nr.													
1	63	63	65	65	65	63	66	64	64	64	64	62	63
2	63	63	64	63	68	64	66	64	64	62	63	62	62
3	59	59	58	58	58	58	58	58	63	60	60	61	60
4	61	61	60	60	61	60	60	60	60	57	57	56	55
5	64	64	64	64	64	64	65	62	62	61	62	58	60
6	62	64	62	62	62	63	64	63	62	64	65	65	62
7	62	63	63	63	63	62	63	62	62	61	62	62	62
8	61	61	61	60	61	60	61	61	61	58	59	59	58
9	63	63	66	64	64	63	65	63	63	62	64	63	62
10	62	62	62	61	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	56	56	55	56	57	57	58	59	59	-	-	-	-
Mittelwert:	61,45	61,72	61,81	61,45	62,30	61,40	62,60	61,60	42,00	61,00	61,77	60,88	61,11
Standard-abweichung:	2,25	2,41	3,21	2,76	3,26	2,50	3,13	2,06	1,63	2,39	2,63	2,75	3,14
Diff. gegenüber Kontrolltieren:	-0,55	0,22	1,06	0,20	-0,20	-2,35	0,60	-0,90	-0,25	-0,25	-0,73	-0,87	-2,64
Standardabw. gegenüber Kontroll-mittelwert:	2,32	2,42	3,40	2,77	3,27	3,52	3,19	2,27	1,65	2,41	2,74	2,90	4,20

Tab. 5: Hämoglobin (g %), Werte der K.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	34	36
Tier Nr.																
1	12,8	11,7	11,4	11,0	11,4	9,0	11,2	11,4	11,5	10,7	10,3	11,1	9,9	10,4	10,5	8,8
2	12,4	11,7	12,1	11,9	11,8	11,6	11,6	11,5	11,5	11,6	10,3	10,8	10,2	10,6	10,9	10,4
3	13,3	13,3	13,7	14,2	14,2	13,5	13,4	13,5	13,5	13,1	12,3	12,3	12,4	12,8	12,8	12,7
4	13,5	13,1	13,0	13,4	13,1	12,3	12,6	12,6	12,4	12,2	12,3	13,5	11,5	12,1	12,4	12,0
5	12,7	13,3	14,0	13,7	13,1	13,6	12,9	13,2	12,7	12,8	11,9	12,2	12,4	12,6	12,5	13,1
6	12,8	13,0	12,4	13,1	12,5	12,0	11,5	11,4	11,7	11,0	10,8	11,0	11,4	11,5	11,1	12,2
7[+)]	8,5	9,1	9,1	8,7	9,2	8,0	8,0	8,1	8,3	8,0	8,0	8,1	8,3	8,3	8,1	8,0
8	12,2	10,0	10,4	10,8	10,4	10,9	10,6	10,8	10,8	11,0	9,5	10,5	10,0	9,8	9,7	10,5
9	13,0	11,3	11,8	12,1	11,6	12,3	11,6	12,3	11,2	11,0	10,1	10,8	9,7	10,2	10,4	10,5
10	12,6	12,5	12,4	12,7	12,3	13,1	12,8	12,9	12,6	11,6	10,5	12,0	11,4	12,3	11,4	12,4
11	14,1	12,3	13,1	13,0	13,2	13,5	12,6	12,9	12,5	12,1	10,8	11,2	11,1	11,7	11,5	11,7
Mittelwert:	12,94	12,22	12,43	12,59	12,36	12,53	12,08	12,25	12,04	11,71	10,88	11,54	11,00	11,40	11,32	11,72
Standard-abweichung:	0,56	1,06	1,08	1,12	1,09	0,95	0,89	0,91	0,82	0,82	0,96	0,93	1,00	1,07	1,00	1,02
Diff. gegenüber Kontrolltieren:	0,34	-0,43	-0,04	-0,31	-1,01	-0,57	-0,72	-0,57	-0,68	-0,89	-1,89	-1,11	-0,97	-0,87	-0,90	-0,58
Standardabw. gegenüber Kontroll-mittelwert:	1,44	1,56	1,48	1,73	1,96	2,00	1,88	1,82	1,74	1,87	2,59	2,02	1,79	1,84	1,85	1,82

[+)] Versuchstier Nr. 7 wurde für die Gesamtwertung nicht berücksichtigt, da es während des Versuchs erkrankte.

Tab. 6: Hämoglobin (g%), Werte der H.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	9	11	13	15	17	19	21	23	28	30	32	36
Tier Nr.													
1	10,9	10,7	11,7	12,0	12,6	12,0	11,5	11,6	11,5	11,9	12,2	12,1	12,1
2	11,5	12,5	12,5	12,5	12,1	12,0	12,1	12,0	11,9	12,2	12,2	12,1	11,8
3	12,7	12,5	12,2	12,1	11,7	10,9	11,0	10,9	10,7	10,6	10,3	10,5	10,7
4	12,9	13,3	13,8	13,2	13,8	11,3	12,4	11,7	11,9	9,7	10,2	11,8	11,2
5	11,4	12,1	12,2	12,4	12,2	12,2	12,4	12,4	12,4	12,2	12,6	13,3	12,6
6	10,0	10,8	11,1	11,6	10,6	10,8	11,5	10,8	11,2	11,4	10,6	10,4	11,2
7	12,7	12,9	12,7	12,1	12,4	11,7	12,2	12,1	12,0	11,5	12,8	11,3	12,7
8	13,3	14,3	13,7	12,7	12,4	12,6	11,7	12,3	11,7	13,2	11,7	11,6	11,8
9	8,3	11,3	11,5	11,7	11,7	11,7	11,1	11,7	11,5	10,3	12,4	11,4	11,9
10	12,0	11,7	11,9	11,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	12,0	11,9	11,6	11,2	10,8	10,9	10,0	9,8	9,8	-	-	-	-
Mittelwert:	11,94	12,18	12,26	12,06	12,03	11,61	11,59	11,53	11,39	11,44	11,66	11,61	11,77
Standard-abweichung:	1,01	1,07	0,86	0,62	0,91	0,61	0,75	0,80	0,93	1,08	1,02	0,88	0,65
Diff. gegenüber Kontrolltieren:	-0,66	-0,47	-0,21	-0,84	-1,34	-1,49	-1,21	-1,29	-1,39	-1,33	-0,99	-0,36	-0,45
Standardabw. gegenüber Kontroll-mittelwert:	1,23	1,18	0,89	1,07	1,68	1,68	1,48	1,58	1,68	1,78	1,46	0,96	0,81

Tab. 7: Hämatokrit (%), Werte der K.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	34	36
Tier Nr.																
1	35,4	32,4	37,3	30,0	31,4	24,0	32,0	31,2	32,8	30,6	29,4	28,3	32,4	28,7	32,4	25,2
2	34,1	32,1	34,2	32,6	32,9	32,3	34,8	34,3	32,7	31,4	29,9	30,8	30,1	32,8	32,0	32,9
3	37,5	37,6	40,1	39,9	41,5	39,8	39,9	40,6	40,7	41,2	37,0	40,0	37,5	40,2	39,0	39,1
4	37,0	38,0	37,1	37,3	36,5	35,6	36,5	36,4	37,0	36,0	36,9	41,6	35,0	36,5	37,5	36,7
5	38,5	37,6	39,9	38,8	37,7	39,3	37,0	39,2	37,4	39,8	35,1	35,7	37,8	42,8	39,6	42,2
6	35,6	35,8	35,8	38,0	36,4	35,2	35,6	34,3	34,5	35,8	35,1	33,1	37,0	39,2	34,9	39,2
7[+)]	27,0	28,5	27,6	26,2	27,4	26,0	25,2	25,4	26,5	25,1	25,1	25,3	27,1	26,8	26,1	26,3
8	33,4	29,4	31,6	31,5	31,4	32,6	33,2	32,9	33,5	33,1	28,0	31,9	31,3	29,9	29,4	34,2
9	35,2	31,2	33,9	33,5	32,2	34,1	33,8	36,3	32,8	32,3	30,2	32,4	29,3	29,4	31,2	34,1
10	34,3	35,6	34,8	35,0	35,5	36,5	33,6	37,7	36,4	33,2	29,7	35,1	33,8	37,6	33,9	36,8
11	38,5	35,2	37,2	35,1	36,4	38,4	35,9	37,7	36,6	36,3	31,2	32,5	29,1	37,9	33,8	34,6
Mittelwert:	35,95	34,49	36,19	35,17	35,19	35,95	35,23	36,05	35,44	34,97	32,05	34,14	33,33	35,50	34,37	36,74
Standard-abweichung:	1,83	3,01	2,67	3,29	3,22	2,72	2,27	2,90	2,63	3,51	3,26	4,08	3,38	4,97	3,39	3,06
Diff. gegenüber Kontrolltieren:	-1,07	-1,71	0,14	-1,33	-3,21	-2,92	-2,49	-2,12	-2,08	-1,85	-5,82	-2,78	-3,97	-2,95	-3,28	-1,37
Standardabw. gegenüber Kontroll-mittelwert:	3,77	4,12	3,68	4,70	5,63	5,79	5,15	5,33	4,76	5,32	7,73	6,02	6,04	6,67	5,87	5,07

[+)] Versuchstier Nr. 7 wurde für die Gesamtwertung nicht berücksichtigt, da es während des Versuches erkrankte.

Tab. 8: Hämatokrit (%), Werte der H.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	9	11	13	15	17	19	21	23	28	30	32	36
Tier Nr.													
1	32,0	30,6	34,3	35,9	36,8	35,2	33,2	34,2	34,2	35,2	35,1	37,2	36,3
2	34,1	36,6	36,4	36,1	36,9	35,9	37,0	36,4	35,5	36,6	35,7	37,0	35,2
3	37,0	36,2	35,5	34,4	33,2	32,6	32,8	32,8	32,0	33,2	29,4	33,3	36,1
4	36,9	37,6	39,0	36,4	37,6	32,8	35,7	34,3	35,9	29,2	30,4	37,9	34,4
5	33,7	35,8	35,6	35,6	34,8	36,8	37,8	36,2	35,8	36,8	36,3	39,3	37,2
6	39,7	32,0	32,5	33,7	30,1	31,1	34,5	32,9	33,4	34,9	32,3	33,8	34,3
7	36,0	36,6	36,6	34,4	35,3	33,4	35,5	35,2	34,4	33,9	36,6	34,9	37,8
8	35,6	39,9	38,6	34,4	34,6	35,5	34,4	35,8	33,8	36,9	33,6	35,0	34,3
9	24,7	32,5	34,5	33,8	34,4	34,9	33,6	35,5	33,6	30,8	37,1	36,2	36,5
10	35,5	33,5	34,6	32,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	34,1	33,9	32,8	31,1	30,5	32,0	30,3	31,6	27,3	-	-	-	-
Mittelwert:	35,46	35,02	35,49	34,36	34,42	34,12	34,48	34,47	33,58	34,16	34,05	36,06	35,78
Standard-abweichung:	2,14	2,75	2,08	1,64	2,54	1,73	2,17	1,60	2,54	2,71	2,80	1,97	1,30
Diff. gegenüber Kontrolltieren:	-2,16	-1,19	-0,56	-2,14	-2,98	-4,75	-3,24	-3,70	-3,94	-3,71	-2,87	-1,24	-1,87
Standardabw. gegenüber Kontroll-mittelwert:	3,13	3,02	2,16	2,78	4,90	5,30	4,05	4,22	4,87	4,77	4,13	2,37	2,36

Tab. 9: Retikulozyten: Anzahl pro 1000 Erythrozyten (°/oo)
Werte der Kontrolltiere der H.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	9	11	13	15	17	19	21	23	28	30	32
Tier Nr.												
1+)	50	42	36	40	22	30	32	32	27	32	40	50
2	30	18	20	56	35	32	32	28	27	29	30	39
3	35	52	22	47	15	39	37	38	26	41	44	46
4	28	25	16	32	19	33	20	38	30	40	28	34
5	34	26	14	27	52	50	40	26	38	36	35	39
Mittelwert:	31,75	30,25	18,00	40,50	30,25	38,50	32,25	32,50	30,25	36,50	34,25	39,50
Standard-abweichung:	3,30	14,93	3,65	13,37	16,87	8,26	8,80	6,40	5,43	5,44	7,13	4,93

Retikulozyten: Anzahl pro 1000 Erythrozyten (°/oo)
Werte der Kontrolltiere der K.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	36
Tier Nr.															
1+)	30	42	36	40	22	30	32	32	27	21	32	40	50	45	49
2	32	18	20	56	35	32	32	28	27	36	29	30	39	48	57
3	29	52	22	47	15	39	37	38	26	37	41	44	46	33	31
4	36	25	16	32	19	33	20	38	30	30	40	28	34	34	38
5	28	26	14	27	52	50	40	26	38	28	36	35	39	30	30
Mittelwert:	31,25	30,25	18,00	40,50	30,25	38,50	32,25	32,50	30,25	32,75	36,50	34,25	39,50	36,25	39,00
Standard-abweichung:	3,59	14,93	3,65	13,37	16,87	8,26	8,80	6,40	5,43	4,42	5,44	7,13	4,93	8,01	12,51

+) Kontrolltier Nr. 1 wurde in der Gesamtwertung nicht berücksichtigt, da es während des Versuches erkrankte.

Tab. 10: Mittleres Zellvolumen (μ^3), Werte der Kontrolltiere der H.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	9	11	13	15	17	19	21	23	28	30	32	36
Tier Nr.													
1+)	62	63	63	65	64	63	63	58	64	61	61	60	60
2	61	61	60	61	61	65	61	61	62	59	61	60	60
3	64	64	63	64	64	66	65	65	65	66	65	64	72
4	60	59	58	58	61	61	60	61	59	58	61	61	60
5	63	62	62	62	64	63	62	63	63	62	63	62	63
Mittelwert:	62,00	61,50	60,75	61,25	62,50	63,75	62,00	62,50	62,25	61,25	62,58	61,75	63,75
Standard-abweichung:	1,82	2,80	2,21	2,50	1,73	2,21	2,16	1,91	2,50	3,59	1,91	1,70	5,67

Mittleres Zellvolumen (μ^3), Werte der Kontrolltiere der K.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	34	36
Tier Nr.																
1+)	64	63	63	65	64	63	63	58	64	62	61	61	60	61	60	58
2	61	61	60	61	61	65	61	61	62	60	59	61	60	63	60	60
3	65	64	63	64	64	66	65	65	65	65	66	65	64	67	72	71
4	60	59	58	58	61	61	60	61	59	58	58	61	61	59	60	58
5	63	62	62	62	64	63	62	63	63	64	62	63	62	64	63	66
Mittelwert:	62,25	61,50	60,75	61,25	62,50	63,75	62,00	62,50	62,25	61,75	61,25	62,50	61,75	63,25	63,75	63,75
Standard-abweichung:	2,21	2,08	2,21	2,50	1,73	2,21	2,16	1,91	2,50	3,30	3,59	1,91	1,70	3,30	5,67	5,90

+)Kontrolltier Nr. 1 wurde für die Gesamtwertung nicht berücksichtigt, da es während des Versuches erkrankte.

Tab. 11: Hämoglobin (g%), Werte der Kontrolltiere der H.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	9	11	13	15	17	19	21	23	28	30	32	36
Tier Nr.													
1[+)]	10,1	10,8	10,7	10,6	10,4	9,7	9,3	9,7	8,8	8,3	8,5	8,3	8,0
2	13,2	13,6	13,9	13,2	13,4	13,5	12,8	12,4	13,5	11,6	10,9	11,2	11,2
3	11,3	10,9	10,8	11,3	12,7	12,1	12,1	11,8	11,3	12,2	11,7	12,0	11,5
4	13,1	12,8	12,9	12,9	13,4	13,2	13,0	13,6	13,3	14,2	14,1	13,0	13,9
5	12,8	13,3	12,3	14,2	14,0	13,6	13,3	13,5	12,8	13,1	13,9	11,7	12,3
Mittelwert:	12,60	12,65	12,47	12,90	13,37	13,10	12,80	12,82	12,72	12,77	12,65	11,97	12,22
Standard-abweichung:	0,88	1,21	1,29	1,20	0,53	0,68	0,50	0,87	0,99	1,13	1,59	0,75	1,20

Hämoglobin (g%), Werte der Kontrolltiere der K.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	34	36
Tier Nr.																
1[+)]	9,8	10,8	10,7	10,6	10,4	9,7	9,3	9,7	8,8	9,4	8,3	8,5	8,3	8,1	8,0	8,4
2	12,8	13,6	13,9	13,2	13,4	13,5	12,8	12,4	13,5	12,2	11,6	10,9	11,2	10,8	11,2	11,2
3	11,5	10,9	10,8	11,3	12,7	12,1	12,1	11,8	11,3	11,6	12,2	11,7	12,0	11,6	11,5	11,8
4	13,0	12,8	12,9	12,9	13,4	13,2	13,0	13,6	13,3	13,6	14,2	14,1	13,0	13,5	13,9	13,4
5	13,1	13,3	12,3	14,2	14,0	13,6	13,3	13,5	12,8	13,0	13,1	13,9	11,7	13,2	12,3	12,8
Mittelwert:	12,60	12,65	12,47	12,90	13,37	13,10	12,80	12,82	12,72	12,60	12,77	12,65	11,97	12,72	12,22	12,30
Standard-abweichung:	0,74	1,21	1,29	1,20	0,53	0,68	0,50	0,87	0,99	0,87	1,13	1,59	0,75	1,28	1,20	0,98

[+)] Kontrolltier Nr. 1 wurde für die Gesamtwertung nicht berücksichtigt, da es während des Versuches erkrankte.

Tab. 12: Hämatokrit (%), Werte der Kontrolltiere der H.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	9	11	13	15	17	19	21	23	28	30	32	36
Tier Nr.													
1[+)]	29,9	30,2	31,6	31,3	29,7	28,7	27,6	29,1	25,7	25,5	24,7	25,5	24,3
2	38,6	38,4	39,3	36,7	37,2	39,3	37,3	36,3	39,6	33,8	31,7	34,6	33,8
3	33,7	31,7	31,1	32,5	36,4	36,5	35,7	35,3	33,5	36,6	33,6	37,3	37,5
4	39,5	36,2	37,6	36,3	39,8	39,7	38,6	41,0	38,5	41,3	41,5	42,1	41,9
5	38,7	38,5	36,2	40,5	40,2	40,0	39,3	30,1	38,5	39,8	40,9	35,2	37,4
Mittelwert:	37,62	36,20	36,05	36,50	38,40	38,87	37,72	38,17	37,52	37,87	36,92	37,30	37,65
Standard-abweichung:	2,64	3,18	3,53	3,27	1,88	1,60	1,58	2,79	2,73	3,35	5,00	3,40	3,31

Hämatokrit (%), Werte der Kontrolltiere der K.A.-Versuchstiere

Tag: ...	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	34	36
Tier Nr.																
1[+)]	26,7	30,2	31,6	31,3	29,7	28,7	27,6	29,1	25,7	28,1	25,5	24,7	25,5	24,9	24,3	25,8
2	36,3	38,4	39,3	36,7	37,2	39,3	37,3	36,3	39,6	35,4	33,8	31,7	34,6	35,0	33,8	34,6
3	34,2	31,7	31,1	32,5	36,4	36,5	35,7	35,3	33,5	34,8	36,6	33,6	37,3	36,3	37,5	37,2
4	38,4	36,2	37,6	36,3	39,8	39,7	38,6	41,0	38,5	39,0	41,3	41,5	42,1	40,8	41,9	39,9
5	39,2	38,5	36,2	40,5	40,2	40,0	39,3	40,1	38,5	38,1	39,8	40,9	35,2	41,7	37,4	40,8
Mittelwert:	37,02	36,20	36,05	36,50	38,40	38,87	37,72	38,17	37,52	36,82	37,87	36,92	37,30	38,45	37,65	38,12
Standard-abweichung:	2,24	3,18	3,53	3,27	1,88	1,60	1,58	2,79	2,73	2,04	3,35	5,00	3,40	3,29	3,31	2,80

[+)] Kontrolltier Nr. 1 wurde für die Gesamtwertung nicht berücksichtigt, da es während des Versuches erkrankte.

STATISTIK

Zur statistischen Betrachtung wurden alle gefundenen Parameter, d.h. die Werte der Retikulozyten, des Mittleren Zellvolumens, des Hämoglobins und des Hämatokrits herangezogen. Die Werte der Versuchsgruppen wurden mit denen der entsprechenden Kontrolltiere mittels Bartlett-Test und Aspin-Welch-Test verglichen. Die Berechnungen führten die Herren Schubring und Dipl. Math. Klemt vom Institut für Datenverarbeitung der Universität Tübingen durch.

Die Auswertung der vorgenommenen rechnerischen Vergleiche erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Beim Vergleich der Retikulozytenwerte konnte an 4 Versuchstagen ein signifikanter Unterschied der Versuchstiere gegenüber den Kontrolltieren verifiziert werden.
2. Der Vergleich der Werte des Mittleren Zellvolumens führte zu keinen signifikanten Unterschieden.
3. Der Hämoglobingehalt der Versuchstiere differierte an 6 Versuchstagen signifikant von dem der Kontrolltiere.
4. Die statistische Betrachtung des Hämatokrits erbrachte einen signifikanten Unterschied ebenfalls an 6 Versuchstagen.

Aus Tabelle 13 ist ersichtlich, an welchen Versuchstagen sich signifikante Werte für die H.A.- und K.A.- Versuchsgruppen ergaben.

Versuchstag	0	7	9	11	13	15	17	19	21	23	26	28	30	32	34	36
Retikulozyten			x	x												
			+								+		+			
MCV																
Hämoglobin						x	x	x	x							
					+						+					
Hämatokrit						x	x	x		x						
					+						+					

Tabelle 13: Darstellung der signifikanten Werte der Versuchstiere gegenüber den Kontrolltieren in Bezug zu den jeweiligen Versuchstagen.
x = signifikante Werte der H.A.-Versuchsgruppe
+ = signifikante Werte der K.A.-Versuchsgruppe

DISKUSSION

Die Mechanismen der Veränderungen an der Erythrozytenmembran, hervorgerufen durch Adsorption von Antigen-Antikörperkomplexen an die Erythrozytenoberfläche, sind seit langem bekannt. Diesen Veränderungen folgt eine mehr oder weniger stark ausgeprägte hämolytische Anämie. Für hämolytische Anämien bei Zufuhr bestimmter Drogen oder Medikamente gibt es klassische Beispiele; hervorgehoben seien in diesem Zusammenhang Anämien, die durch Penicillin, Sulfonamide, Pyramidon, Chinin und noch andere Stoffe provoziert werden (WORLEDGE (56)).

Diese Erscheinungen waren Gegenstand ausgedehnter Forschungen in den 50er Jahren und anfangs der 60er Jahre (DACIE (15),GEHRMANN (24), SHULMAN (48)).Diesen Krankheitsbildern, die sich unter der Bezeichnung "drogenhämolytische Anämien auf immunologischer Basis" zusammenfassen lassen, liegt offenbar derselbe Mechanismus der Erythrozytenschädigung durch Antigen-Antikörper-Komplexe zugrunde, obwohl solche krankheitsauslösenden Medikamente keine Vollantigene sind, also keine Antikörper induzierenden Eigenschaften besitzen. SHULMAN (48) hat in ausführlichen experimentellen Untersuchungen nachgewiesen, daß dem Medikament die Rolle eines Haptens zukommt, das an ein Makromolekül, gewöhnlich ein Protein, gekoppelt, nun als Vollantigen Antikörper induzieren kann. Diese Antikörper binden das Medikament mit hoher Affinität, und beide werden dann als Immunkomplex an Blut-

zellen adsorbiert. Die Adsorption stellt dabei eine immunologisch unspezifische Reaktion dar, da keine Antigeneigenschaft der Zelle dazu erforderlich ist (SHULMAN (48)).

Den Gegenstand der Untersuchung in vorliegender Arbeit bildete die Frage, ob einer Substanz wie Jod ebenfalls die Bedeutung eines Haptens zukommen kann. Die Jod-Idiosynkrasie oder -Allergie tritt häufig auf bei Patienten, die elementares Jod entweder in Form von praeoperativen Anstrichen mit Jodtinktur oder innerlich in Form von Lugol'scher Lösung erhalten haben. Dagegen ist die Überempfindlichkeit gegen jodhaltige Arzneimittel weniger dem Jod zuzuschreiben, sondern eher dem gesamten organischen Molekül. Gegen anorganisches Jodid, das frei von elementarem Jod ist, gibt es vermutlich keine Allergie, da Jodid keine kolloidalen Eigenschaften besitzt und das Ion für ein Allergen zu klein sein dürfte. Wenn jedoch das Jod-Atom in ein größeres organisches Molekül eingefügt wird, kann ein solcher Komplex durchaus allergen wirken. Elementares Jod reagiert immer mit Proteinen, die Tyrosin oder Histidin enthalten, und führt dadurch zur Bildung von Jodproteinen mit neuen immunologischen Determinanten (HAUROWITZ und APPEL (28)). Durch übermäßig starke Jodierung, die bei Applikation elementaren Jods stets auftreten kann, werden auch körpereigene Proteine denaturiert. Sie können dadurch neue immunologische Eigenschaften annehmen und infolgedessen vom eigenen Körper als Antigene empfunden werden. Auch Jodid, das primär frei von elementarem Jod ist, kann im Magen durch Salzsäure in Chlorjod ver-

wandelt werden. Auch dieses Chlorjod reagiert mit Proteinen unter Bildung von Jodproteinen (Mc FARLANE (37), BENNHOLD und KALLEE (4)). Auf diesem Wege ließe sich der Jodismus verstehen, der ähnlich wie der Bromismus vorzugsweise unter der hochdosierten Jodidtherapie auftreten kann. RIVEROFF (44) und ELISCHER (17) konnten tatsächlich, wie früher schon M. RIEGER (43), bei einigen Kaninchen die Bildung von Antikörpern gegen hochjodiertes Kaninchenalbumin beobachten. Dementsprechend kann Jod auf dem Umwege über ein Haptenkonjugat zu einer Immunantwort führen. Über die Antikörperbildung besteht die Möglichkeit einer Erythrozytenschädigung durch die entstandenen Immunkomplexe.

Wenn erhebliche Veränderungen am Erythrozyten stattfänden, müßten diese indirekt durch Beobachtung des Verhaltens mehrerer relevanter hämatologischer Parameter während des Versuches feststellbar sein. Dazu wurden einmal die Retikulozytenzahl anhand eines gefärbten Ausstrichpräparates ermittelt, weiter mit Hilfe des Coulter-Counter Model S die Werte des Hämoglobins, des Hämatokrits und des Mittleren Zellvolumens bestimmt. Den Versuchstieren wurden zwei verschiedene Gruppen von Antigenen zur Hyperimmunisierung appliziert:

1. Ein homologes, hochjodiertes Protein
   (10 %ig jodiertes Kaninchenalbumin)
2. Ein heterologes, hochjodiertes Protein
   (10 %ig jodiertes Humanalbumin).

Von besonderem Interesse in vorliegender Untersuchung war

die Frage nach dem Auftreten einer Retikulozytose. Wie schon GANZONI (22) und GEHRMANN (24) erwähnen, reagiert das Knochenmark auf eine Erythrozytenzerstörung in Form einer erythroblastischen Hyperplasie, die sich wiederum als Retikulozytose äußert und im peripheren Blutbild durch ein gefärbtes Ausstrichpräparat nachgewiesen werden kann. Beim Menschen bewegen sich die Retikulozytenwerte normalerweise in einer Größenordnung um 12 %. Bei SCHERMER (46) werden die Retikulozytenzahlen von Kaninchen mit 1 - 7 % angegeben, SJÖVALL (zitiert nach COHRS et al. (11)) hat bei männlichen Tieren 2 $\pm$ 0,5 % und bei weiblichen 3 $\pm$ 0,5 % gefunden. Die Autoren weisen darauf hin, daß das Kaninchen sich wie kein anderes Tier in Bezug auf das Blutbild und damit auf die gesamten hämatologischen Parameter so labil verhält. Geringste Veränderungen der äußeren Bedingungen, hundert verschiedene Rassen, Alter und Geschlecht der Tiere, können starke Veränderungen in der Blutzusammensetzung nach sich ziehen. Eine Aussage darüber, ob Veränderungen des Blutbilds aufgrund der Versuchsanordnung oder aufgrund oben geschilderter Störfaktoren zustande kamen, ist nicht leicht zu machen. PINTOR und GRASSINI (39) weisen ebenfalls auf die große Variabilität der Blutwerte bei Kaninchen hin und haben in eigenen Untersuchungen an 111 Kaninchen die Retikulozytenzahl von 2,64 $\pm$ 1,22 % ermittelt. Die Retikulozytenwerte von 5 Kontrolltieren in den eigenen Untersuchungen bewegen sich durchschnittlich zwischen 2 und 4 %.

Für die übrigen in dieser Untersuchung ausgewerteten Para-

meter werden in der Literatur folgende Zahlen bei Kaninchen angegeben:

Das MCV, das wohl die größten Schwankungen aufweist, beträgt 55 - 82 fl nach YOUATT (57), 60 - 75 fl nach WEICKER (54) und 52 - 87 fl nach BECKER (2,3);

der Hämoglobingehalt wird (zitiert nach COHRS (11)) von FRITSCH mit 9,8 - 13,2 g% angegeben, SJÖVALL (zitiert nach COHRS (11)) fand durchschnittlich 12,1 g% (männliche Tiere) und 11,6 g% (weibliche Tiere). PINTOR (39) ermittelte 11,18 $\pm$ 1,06 g%;

die Hämatokritwerte schwanken bei RAUEN (41) zwischen 40 und 42 %, bei YOUATT (57) zwischen 35 und 49 %.

Die Minimalfrist zur Antikörperbildung beträgt nach SHULMAN (48) 5 - 7 Tage. Erst danach kann es im Organismus zur Bildung von Immunkomplexen kommen, die in der Folgezeit auf der Erythrozytenoberfläche nachzuweisen sind und den direkten Anlaß zur Zerstörung der Zelle bilden. In den eigenen Untersuchungen war ab dem 7. (K.A.-Tiere) und 9. Versuchstag (H.A.-Tiere) bis zum 9. und 11. Versuchstag ein signifikanter Retikulozytenanstieg zu verzeichnen. Wenn die Zeit, die der Körper zur Antikörperbildung benötigt, etwa 5 - 7 Tage beträgt, und, vorausgesetzt hier beginne die Erythrozytenschädigung, zur Markreifung der Retikulozyten etwa 3 - 5 Tage notwendig sind (WEICKER (55)), so könnte man frühestens zwischen 9 und 12 Tagen nach Versuchsbeginn einen Re-

tikulozytenanstieg erwarten. Im Falle der Versuchsgruppe II fiel der theoretisch erwartete mit dem tatsächlichen Anstieg überein, bei Versuchsgruppe I setzte er zwei Tage früher ein.

Etwa zwischen dem 11. und 13. Tag klang der erste Anstieg ab. Es folgten noch mehrere zum Teil signifikante Retikulozytengipfel, bis sich die Werte zum Versuchsende, 11 bis 13 Tage nach Beendigung der Antigenzufuhr, den Ausgangswerten anglichen.

Die starken Schwankungen in den Differenzkurven der Retikulozyten bedürfen einer näheren Betrachtung. BECKER (2,3) und WEICKER (55) beobachteten in ihren experimentell erzeugten hämolytischen Anämien einen konstanten Anstieg der Retikulozyten bis zu einem bestimmten Gipfelpunkt und von da eine langsame Erholung bis zur Normalisierung nach Absetzung des schädigenden Agens. Offenbar konnte in den eigenen Untersuchungen durch die Antigenzufuhr keine so starke Anämie erzeugt werden, die zu einer dauernden und den Erythrozytenverlust kompensierenden Retikulozytose führte, denn das Ausmaß der erythroblastischen Aktivität des Knochenmarks ist der hämolytischen Anämie proportional.

Interessant in diesem Zusammenhang ist jedoch die Tatsache, daß NEUBERGERS und NIVENS, EATON und DAMREN (zitiert nach AMBS (1)) durch experimentelle Untersuchungen eine erheblich verminderte Lebensdauer des durch immunologische Vorgänge geschädigten Erythrozyten nachgewiesen haben. Sie fan-

den nach dem ersten Retikulozytenanstieg im Abstand von 8 und 17 Tagen weitere Retikulozytengipfel. Die Ergebnisse der eigenen Versuche korrelieren gut mit dieser Feststellung, denn dem ersten Gipfel am 7. und 9. Tag folgten der nächste nach 10 Tagen am 17. und 19. Tag und der übernächste nach 19 Tagen, am 26. und 28. Tag. NEUBERGERS und NIVENS (zitiert nach AMBS (1)) erklärten diese weiteren Retikulozytenanstiege mit dem Zugrundegehen von Erythrozyten kürzerer Lebensdauer.

Die Auswertung der MCV-Messung ergab keine signifikante Vergrößerung des Zellvolumens. Während bei Versuchsgruppe I der Ausgangswert gegenüber den Kontrollen höher war als alle Veränderungen während des Versuches, bewegten sich die Differenzwerte bei Versuchsgruppe II, gemessen an den schon normalerweise breiten Schwankungen des MCV bei Normaltieren, in nur minimalen Veränderungen um die Mittelwerte der Kontrolltiere.

Die statistische Berechnung erbrachte keine signifikanten Werte. Dieses negative Ergebnis dürfte einmal auf die hohe individuelle Schwankungsbreite des MCV zurückzuführen sein. Sollte ferner eine Makrozytose bestehen, so kann durch eine gleichzeitige Mikrozytose die resultierende Anisozytose die wahren Verhältnisse verdecken.

Die Werte des Hämoglobins und des Hämatokrits lagen ab dem 11. Versuchstag deutlich unter denen der Kontrolltiere, etwa eine Woche nach Einstellung der Antigenzufuhr (ab dem 28.

Tag) begannen sie sich zu erholen und sich gegen Versuchsende den Kontrollwerten wieder anzunähern. Die Versuchsgruppe II wies sowohl bei den Hämoglobin- als auch bei den Hämatokritwerten eine größere Zahl signifikanter Werte auf als Versuchsgruppe I. Die beiden Parameter Hämoglobin und Hämatokrit reagierten erst ab dem 9. (Versuchsgruppe I) und 11. Versuchstag (Versuchsgruppe II) auf die Antigenzufuhr, während die Retikulozytenwerte zwei Tage früher eine erste Krise zeigten. Mit großer Wahrscheinlichkeit dürften jedoch schon vor dem 9. oder 11. Tag Erythrozyten zugrunde gegangen sein. Diese Zellzerstörungen konnten ihren Niederschlag deshalb nicht in den Werten finden, da durch den Retikulozytenanstieg auf über 5 % die Zelluntergänge kaschiert wurden und erst nach Abfall der hohen Retikulozytenzahlen zum Ausdruck kamen, d.h. zwei Tage später. Während diesem größten Retikulozytenanstieg am 7. und 9. Tag (Versuchsgruppe I) und am 9. und 11. Tag (Versuchsgruppe II) waren auch die höchsten Hämoglobin- und Hämatokritwerte zu verzeichnen.

Die vorliegende Untersuchung läßt folgende Aussage zu:
Die Applikation von Jodalbuminen führte zu einer Immunreaktion und in deren Folge zu einer Erythrozytenschädigung. Eine ausgeprägte hämolytische Anämie war jedoch nicht nachweisbar.
Aufgrund der relativ geringen Zahl von Versuchstieren ist die Aussagekraft der Ergebnisse allerdings eingeschränkt.

ZUSAMMENFASSUNG

22 Kaninchen wurden in zwei Versuchsgruppen zu je 11 Tieren und 5 Kontrolltieren aufgeteilt. Die erste Gruppe wurde mit 10 %-jodiertem Kaninchenalbumin, die zweite Gruppe mit 10 %-jodiertem Humanalbumin hyperimmunisiert. An diesen Tieren wurden nach der ersten Woche bis zum Versuchsende in zweitägigen Abständen Retikulozytenzählungen, Bestimmungen des Mittleren Erythrozytenvolumens, der Hämoglobin- und der Hämatokritwerte mit einem Coulter-Counter Model S durchgeführt.

Im Laufe der Hyperimmunisierung kam es zu mehreren Retikulozytenanstiegen, wovon der erste am 7. und 9. Tag das größte Ausmaß mit durchschnittlich etwa 5 % erreichte, in Einzelfällen bis zu 12,5 %. Eine generelle Retikulozytose trat während der Antigenzufuhr nicht auf. Die weiteren Retikulozytengipfel stimmen im zeitlichen Verlauf mit ähnlichen Untersuchungen verschiedener Autoren überein. An einigen Tagen war ein signifikanter Unterschied zu den Kontrolltieren feststellbar.

Die Werte des Hämoglobins und des Hämatokrits sanken im Versuchsverlauf ab dem 11. Tag gegenüber den Kontrollen teilweise signifikant ab. Etwa eine Woche nach Beendigung der Hyperimmunisierung näherten sie sich wieder den Kontrollwerten. Versuchsgruppe II (10 %-jodiertes Humanalbumin) unterschied sich deutlicher von den Kontrollen als Versuchsgruppe I (10 %-jodiertes Kaninchenalbumin).

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMBS, E.: Über große und hämoglobinreiche Retikulozyten in der Krise von Anämien.
Schweiz Med Wochenschr 90, 413-419 (1960)

2. BECKER, H.J. und KNECHT, L.H.: Über die Retikulozytengröße bei Aktivierung der Erythropoese.
Verh Dtsch Ges Inn Med 72, 265-268 (1966)

3. BECKER, H.J. und HARTTE, U.: Untersuchungen über die Retikulozytose bei experimenteller Verdünnungsanämie.
Blut 16, 17-22 (1967)

4. BENNHOLD, H. und KALLEE, E.: Comparative Studies on the Half-Life of I^{131}-Labelled Albumins and Non-radioactive Human Serum Albumin in a Case of Analbuminemia.
I Clin Invest 38, 863 (1959)

5. BÖHME, A.: Beobachtungen der Erythrozyteneinzelvolumenverteilungskurve und anderer Blutwerte an Kaninchen nach akutem Blutverlust.
Inaug Diss Medizin Tübingen (1974)

6. BORSOS, T., DOUMASHKIN, R.R. und HUMPHREY, J.H.: Lesions in Erythrocyte Membranes Caused by Immune Haemolysis.
Nature London 202, 251 (1964)

7. BOYDEN, S.V. und ANDERSON, M.E.: Agglutination of Normal Erythrocyte in Mixtures of Antibody and Antigen and Haemolysis in the Presence of Complement.
Br J Exp Pathol 36, 162 (1955)

8. BRECHER, G. und STOHLMANN, F.Jr.: Reticulocyte Size and Erythropoetic Stimulation.
Proc Soc Exp Biol Med New York 107, 887-891 (1961)

9. BRITTIN, M.G., BRECHER, G., JOHNSON, A.C. und STUART, J.: Spurious Macrocytosis of Antibody-coated Red Cells.
Am J Clin Pathol 52, 237-241 (1969)

10. BULL, B.S.: On the Distribution of Red Cell Volumes.
Blood 31, 503-515 (1968)

11. COHRS, R., JAFFE, R. und MEESEN, H.: Pathologie der Laboratoriumstiere.
Springer Verlag (1958)

12. COLLIER, H.: Some Problems in the Use of the Coulter Counter for Erythrocyte Total Counts and Volume Distribution.
J Clin Pathol (London) 21, 179-182 (1968)

13. CONRAD, E.R. und INGRAHAM, S.J.: Rate of Hemolytic Antibody Production by Single Cells in vivo in Rabbits.
J Immunol 112, 17-25 (1974)

14. DACIE, J.V.: The Haemolytic Anaemias Part 2: The Autoimmune Anaemias.
Churchill (London)(1954)

15. DACIE, J.V.: The Haemolytic Anaemias Part 4: Drug-induced Anaemias.
Churchill (London)(1954)

16. DOUMASHKIN, R.R. und ROSSE, W.F.: Morphologic Changes in Membranes of Red Blood Cells Undergoing Hemolysis.
Amer J Med 41, 699-710 (1966)

17. ELISCHER, A.: Inaug Diss Zahnheilkunde, Tübingen (1977) (in Vorbereitung)

18. ENGELBRECHT, H.M. und REMMELE, W.: Der Einfluß von Erythropoetin und STH auf die Retikulozytenreifung in vitro.
Blut 19, 385-393 (1969)

19. FIRKIN, B.G. und WILEY, J.S.: The Red Cell Membrane and Its Disorders.
Progress in Hematology, Volume V
Grune and Stratton Verlag, New York und London (1966)

20. FLIEDNER, T.M., MESSNER, H. und KUBANEK, B.: Neuere Erkenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie der Erythropoese.
Blut Sonderband zu Blut 8, 1-15 (1968)

21. FOX, R.R. und LAIRD, C.W.: Diurnal Variations in Rabbits: Hematological Parameters.
Amer J Physiol 218, 1609-1612 (1970)

22. GANZONI, A.: Maturation of the Macroreticulocyte.
Br J of Haematol 16, 119-135 (1968)

23. GANZONI, A.: Die Bedeutung der Retikulozytenzellzahl für die Beurteilung einer Anämie.
Dtsch Med Wochenschr 95, 2291-2292 (1970)

24. GEHRMANN, G.: Hämolyse und hämolytische Anämie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1969)

25. GRAMLICH, F.: Die Rezeptorfunktion der Erythrozyten
S. Karger Verlag (1966)

26. GRAMLICH, F. und MÜLLER, H.E.: Über die Bindung löslicher Antigen-Antikörper-Komplexe an Erythrozyten.
Acta haematol (Basel) 30, 153 (1963)

27. HARRIS, J.W.: The Red Cell Production, Metabolism, Destruction. Normal and Abnormal.
Harvard University Press, Cambridge Massachusetts (1963)

28. HAUROWITZ, F. und APPEL, G.: Präzipitation von Jodproteinen verschiedenen Jodgehaltes durch Antijodsera.
Z Immunitätsforsch 95, 478 (1939)

29. HENNING, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik.
München, Berlin, Wien 3.A., 183 (1966)

30. HUMPHREY, J.H., DOURMASHKIN, R.R. und PAYNE, S.N.:
The Nature of Lesions in Cell Membranes Produced by Action of C and Antibody. Immunopathology, Vth International Symposium.
Schwabe und Co. Verlag, Basel und Stuttgart (1967)

31. HUMPHREY/WHITE: Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)

32. JANDL, J.H.: Mechanism of Immune Haemolysis in vivo.
Injury, Inflammation and Immunity.
Williams & Wilkins, Baltimore (1964)

33. KALLEE, E. und WECHSELBERGER, E.: Volumenverteilungskurven und Durchmesser von Erythrozyten bei einigen Krankheiten.
Ärztl Forsch 25, 381-395 (1971)

34. KUBANEK, B., TYLER, W.S., FERRARI, L., HOWARD, D. und STOHLMANN, F.Jr.: Die Wirkungen von Erythropoetin auf die hämatopoetische Stammzelle.
Blut Sonderband zu Blut 8, 26-29 (1968)

35. LAIRD, C.W.: Effect of Strain and Age on Some Hematological Parameters in the Rabbit.
Amer J Physiol 218, 1613-1617 (1970)

36. LEVINE, B.B.: Induction of Immune Response and the Role of Antibody Specifity in Drug. Hypersensitivity-type heolytic Anaemias and Thrombocytopenias.
Seminars in Hematology 2, 338 (1965)

37. McFARLANE, A.S.: Labelling of Plasma Proteins with Radioactive Jodine.
Biochem J 62, 135 (1956)

38. NEUMANN, W., SIERING, H., CORRENS, J.H. und UNVERRICHT, A.: Erythrozytenüberlebensdäuer bei hämolytischen Anämien.
Zschr inn Med 22, 797-801 (1969)

39. PINTOR, P.P. und GRASSINI, V.: Individual and Seasonal Variations of Haematological Values in Normal Male Rabbits. Statistical Survey.
Acta Haematol (Basel) 17, 122-128 (1957)

40. PRESSMAN, D. und STERNBERGER, L.A.: The Relative Rates of Jodination of Serum Components and the Effect of Jodination on Antibody Activity.
J Amer Chem Soc 72, 2226 (1950)

41. RAUEN, H.M.: Biologisches Taschenbuch.
Springer Verlag Berlin-New York, 2. Auflage (1964)

42. RIEGER, K.P.: Einfluß der Hyperimmunisierung auf das Erythrozytenvolumen beim Kaninchen.
Inaug Diss Zahnheilkunde, Tübingen (1975)

43. RIEGER, M.: Immunologische Untersuchungen über die Antigenität von jodsubstituierten Humanalbuminen und Kaninchenalbuminen.
Inaug Diss Zahnheilkunde, Tübingen (1976)

44. RIVEROFF, R.: Inaug Diss Zahnheilkunde, Tübingen (1977) (im Druck)

45. SANCHEZ, M.: Reticulocytosis and Rate of Hemoglobin Rise in Hemolytic and Deficiency Anaemias.
Br J Haematol 17, 343-350 (1969)

46. SCHERMER, S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere.
J.A. Barthes Verlag Leipzig (1954)

47. SCHUBOTHE, H. und MIDDENDORF, K.: Erythrozytenveränderungen während der mechanischen Hämolyse.
Folia haematologica 9, 390-397 (1964)

48. SHULMAN, N.R.: A Mechanism of Cell Destruction in Individuals Sensitized to Foreign Antigens and Its Implications in Autoimmunity.
Ann Intern Med 60, 506 (1964)

49. SHULMAN, N.R. und RALL, J.E.: Mechanism of Blood Cell Destruction in Individuals Sensitized to Foreign Antigens.
Trans Ass Amer Phycns 76, 72 (1963)

50. SORKIN, E.: The Cellular Uptake of Antigens and Their Intracellular Fate. Mechanisms of Antibody Formation.
Publ House Czechosl Acad Sci 61 Prague (1960)

51. SUTHERLAND, D.A., MINTO, P. und LANZ, H.: The Life-span of the Rabbit Erythrocyte.
Acta Haematol Basel 21, 37-42 (1959)

52. SWISHER, S.N.: Studies of the Mechanism of Erythrocyte Destruction Initiated by Antibodies.
Trans Ass Amer Physicians 67, 124 (1954)

53. WEIGLE, W.O.: The Elimination of Heterologous Proteins from the Blood of Animals. Mechanisms of Antibody Formation.
Publ House Czechosl Acad Sci Prague 53 (1960)

54. WEICKER, H. und FICHSEL, H.: Das Retikulozytenvolumen.
Klin Wochenschr 33, 1074-1082 (1955)

55. WEICKER, H.: Maß-, Mengen-, Zeitrelation zwischen Retikulozyten und Erythrozyten.
Folia Haematol Leipzig 76, 329-341 (1959)

56. WORLEDGE, S.M.: Immune Drug-induced Hemolytic Anaemias.
Seminars in Hematology, Vol. 10 (1973)

57. YOUATT, W.G., FAY, L.D., HOWE, D.L. und HARTE, H.D.: Hematologic Data on Some Small Mammals.
Blood 18, 758-763 (1961)

Herrn Prof. Dr. med. E. Kallee möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte verständnisvolle Unterstützung besonders danken.
Danken möchte ich auch den Herren Schubring und Dipl. Math. Klemt vom Institut für Datenverarbeitung für die Durchführung der Statistik.

Lebenslauf

Am 17.7.1951 wurde ich, Alex Hafen, als Sohn des Franz Hafen, Mechanikermeister und seiner Frau Martha Hafen, geb. Ziegler, Hausfrau und Arbeiterin, in Wehingen, Kreis Tuttlingen, geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Grundschule in Wehingen.

1963 wechselte ich in das Jesuitenkolleg St. Blasien über.

1968, nach Ablegung der Mittleren Reife, verbrachte ich die letzten 3 Jahre bis zum Abitur am Albertus-Magnus-Gymnasium in Rottweil.

1971 begann ich das Jurastudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Im Sommersemester 1972 wechselte ich zum Fach Zahnmedizin, ebenfalls in Tübingen.

Am 23.6.1977 legte ich das Staatsexamen im Fach Zahnheilkunde ab.